

PEMODELAN DAN ANALISIS QSAR TURUNAN AMINOSULFENIL METILKARBAMAT SEBAGAI INSEKTISIDA MENGGUNAKAN METODE SEMIEMPIRIK AUSTIN MODEL 1

Dwi Siswanta¹ dan Gerry Nugraha²

¹Kimia, Universitas Gadjah Mada

²Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Raden Fatah Palembang

ABSTRAK

Telah diteliti pemodelan insektisida turunan aminosulfenil metilkarbamat berdasarkan model QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*). Senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat dan data aktivitas inhibitor asetilkolinesterasenya diperoleh dari literatur. Perhitungan deskriptor elektronik, polaritas dan pemodelan struktur senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat dilakukan dengan metode semiempirik Austin Model 1 (AM1). Analisis QSAR dilakukan dengan analisis regresi multilinier untuk memperoleh persamaan QSAR terbaik untuk memprediksi aktivitas inhibitor asetilkolinesterase pada serangga dan mamalia, persamaan tersebut adalah:

Serangga

$$\text{Log LD}_{50} = 28,655 + 409,682 \text{ qC2} + 111,990 \text{ qO4} - 68,932 \text{ qC5} + 79,603 \text{ qC9} + 36,628 \text{ qO12} + 14,228 \text{ qO15} + 18,116 \text{ qC16} - 15,488 \text{ qS17} + 5,022 \text{ qN18} - 0,105 \text{ dipol} - 0,044 \text{ Log P} + 0,054 \text{ Polarisabilitas}$$

(n= 43, R= 0,928, SD= 0,176, $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 6,865$, PRESS= 0,242)

Mamalia

$$\text{Log LD}_{50} = 6,984 + 28,671 \text{ qO15} - 6,986 \text{ qN18} - 0,091 \text{ dipol} - 0,180 \text{ Log P} + 0,053$$

Polarisabilitas

(n = 13, R = 0,977, SD = 0,042, $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 7,326$, PRESS = 0,006)

Berdasarkan model diatas, dirancang senyawa insektisida baru turunan aminosulfenil metilkarbamat dengan aktivitas inhibitor asetilkolinesterase yang tinggi terhadap serangga tapi rendah terhadap mamalia. Senyawa yang tersubstitusi ganda dengan kurkumin dan – (CH₂)₂COOC₂H₅ yaitu etil 3-((((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oksi)karbonil) (metil)amino)tio) ((4-((1E,6E)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)- 3,5- dioksohepta- 1,6-dien-1-il) -2-metoksifenoksi) metil)amino) propanoat memiliki aktivitas inhibitor asetilkolinesterase yang tinggi terhadap serangga (LD₅₀=0,71 µg/g) dan aktivitas inhibitor asetilkolinesterase yang rendah terhadap mamalia (LD₅₀=20.769,86 g/kg). Senyawa ini direkomendasikan untuk disintesis di laboratorium sebagai senyawa insektisida baru.

Kata kunci: AM; Insektisida metilkarbamat; QSAR; semiempir

PENDAHULUAN

Pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi telah mempengaruhi perkembangan ilmu kimia, salah satu penerapannya yaitu penggunaan komputer dalam menunjang kerja eksperimen di laboratorium yang dikenal sebagai kajian kimia komputasi. Kimia komputasi menghubungkan data prediksi secara teoritis dengan data hasil eksperimen di laboratorium, hubungan struktur dan sifat yang digambarkan sebagai aktivitas biologis dikenal dengan *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR).

Pemodelan untuk mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik dilakukan menggunakan penalaran yang rasional dan semaksimal mungkin mengurangi faktor coba-coba, pemanfaatan QSAR dalam bidang pertanian salah satunya berupa pemodelan senyawa-senyawa kimia yang digunakan untuk mencegah atau membasmi hama dan penyakit tanaman. Pada awalnya penemuan senyawa pestisida sering didapatkan dengan proses yang bisa dikatakan hanya kebetulan saja daripada didesain secara khusus, pendekatan eksperimental yang lebih rasional diusulkan melalui hipotesis antara struktur senyawa dengan efek inhibitorynya.

Salah satu jenis pestisida yang telah direkomendasikan oleh pemerintah adalah pestisida dengan bahan aktif metilkarbamat (karbofuran), diantara berbagai kelas insektisida organik yang digunakan saat ini, urutan metilkarbamat berada pada jajaran atas dalam hal toksisitas akut terhadap mamalia. Penelitian yang dilakukan Fukuto¹⁾ dan Umetsu²⁾ telah menunjukkan bahwa toksisitas insektisida metilkarbamat dapat dirubah kedalam turunannya yang memiliki toksisitas mamalia lebih rendah. Pada tahun 1988, Goto dkk. melaporkan bahwa beberapa turunan aminosulfenil baru dari karbofuran yang telah disintesis

menunjukkan aktivitas insektisida bagus, hampir semua turunan yang diuji memiliki efektifitas inhibitor asetilkolinesterase lebih rendah daripada karbofuran, tetapi masih terdapat kelemahan dimana aktivitas insektisidanya tidak lebih baik daripada induk metalkarbamat, yaitu karbofuran.

Berdasarkan penemuan diatas, maka diperlukan analisis QSAR pada seri senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat untuk mendapatkan prediksi senyawa baru yang memiliki aktivitas inhibitor asetilkolinesterase pada serangga yang lebih baik dari senyawa yang telah ada dengan tetap mempertahankan tingkat inhibitor asetilkolinesterase yang rendah terhadap mamalia.

METODE PENELITIAN

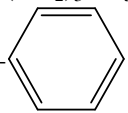
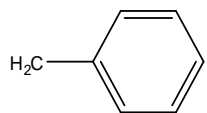
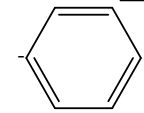
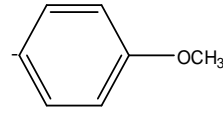
1. Rancang bangun struktur aminosulfenil metilkarbamat

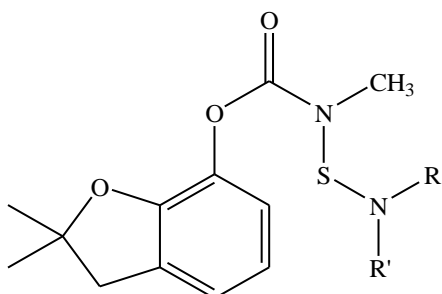
Sebanyak 43 senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat pada Tabel 1 yang digunakan sebagai bahan penelitian dibuat dengan menggambar struktur 2D, kemudian struktur senyawa tersebut diubah ke dalam bentuk 3D sehingga menyerupai bentuk struktur senyawa yang sebenarnya dengan penambahan atom H pada tiap-tiap atom. Selanjutnya dua atom hidrogen yang berikatan dengan atom nitrogen paling ujung yang merupakan substituen R dan R' pada struktur dasar diganti dengan gugus senyawa yang diambil dari penelitian Goto dkk³⁾.

2. Optimasi geometri struktur aminosulfenil metilkarbamat

Struktur yang telah digambar 3D dioptimasi menggunakan metode semiempirik Austin Model 1 (AM1), setelah proses optimasi selesai dan diperoleh konformasi yang paling stabil, disimpan dengan perintah *start log*, kemudian dilakukan perhitungan *single point* dan *stop log* untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan.

Tabel 1. Data aktivitas senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat

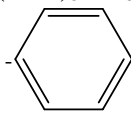
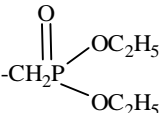
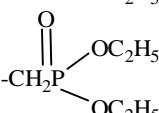

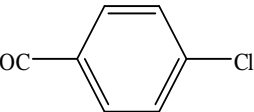
No.	R	R'	LD ₅₀ serangga (µg/g)	LD ₅₀ mamalia (mg/kg)
1	-CH ₂ COOCH ₃	-CH ₂ COOCH ₃	43	46
2	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-CH ₂ COOCH ₃	56	118
3	-CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	-CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	243	-
4	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	90	>100
5	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅ -(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	74	>100
6	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅	66	-
7	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ CN	60	-
8	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	225	-
9	-(CH ₂) ₂ CN	-(CH ₂) ₂ CN	297	>50
10	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-CH ₃	20	50
11	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	41	110
12	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ CH ₃	37	100
13	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		76	>100
14	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		141	>100
15	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		68	>50
16	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		133	>100
17	-CH ₂ CN	-CH(CH ₃) ₂	19	55
18	-CH ₂ CN	-(CH ₂) ₃ CH ₃	21	62
19	-(CH ₂) ₂ CN	-CH(CH ₃) ₂	35	50
20	-(CH ₂) ₂ CN	-(CH ₂) ₃ CH ₃	28	82
21	-(CH ₂) ₂ CN	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	70	50-100
22	-(CH ₂) ₂ CN	-(CH ₂) ₅ CH ₃	90	50-100

**Gambar 1. Struktur induk senyawa Aminosulfenil metilkarbamat**

3. Analisis QSAR dengan Statistik Regresi Multilinier

Analisis QSAR dilakukan dengan program SPSS 15 *evaluation version* dengan metode *backward* dan metode *enter* untuk mendapatkan hubungan matematis antara deskriptor dengan aktivitas senyawa, persamaan ini akan digunakan untuk memprediksi pengaruh variabel bebas (deskriptor) terhadap variabel tidak bebas (aktivitas senyawa).

Tabel 1. Lanjutan

No.	R	R'	LD ₅₀ serangga (µg/g)	LD ₅₀ mamalia (mg/kg)
23	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ CH ₃	40	96
24	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	22	106
25	-(CH ₂) ₂ COO(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	89	50-100
26	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	42	>100
27	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ CH ₃	34	118
28	-(CH ₂) ₂ COO(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	38	>100
29	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	64	186
30	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	52	>100
31	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	27	-
32	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	41	100
33	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ CH ₃	38	50-100
34	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅		71	>100
35	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		609	-
36	-CH ₂ CN		835	-
37	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	56	>50
38	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	43	>50
39	-(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	67	50-100
40	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	22	-
41	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	COCH ₂ Cl	99	>50
42	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		219	-
43	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		696	>100

Sumber: Goto dkk. (1988)

Dilakukan dua kali analisis QSAR yaitu analisis untuk serangga dan untuk mamalia, pada analisis QSAR untuk serangga, data 43 senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat dibagi menjadi dua, yaitu 37 data senyawa digunakan untuk mencari persamaan QSAR terpilih dan 6 senyawa digunakan untuk uji validitas. Persamaan QSAR terpilih digunakan untuk menghitung aktivitas insektisida. Pada analisis QSAR untuk mamalia, 13 senyawa dipisahkan menjadi 8 senyawa *fitting* dan 5 senyawa uji.

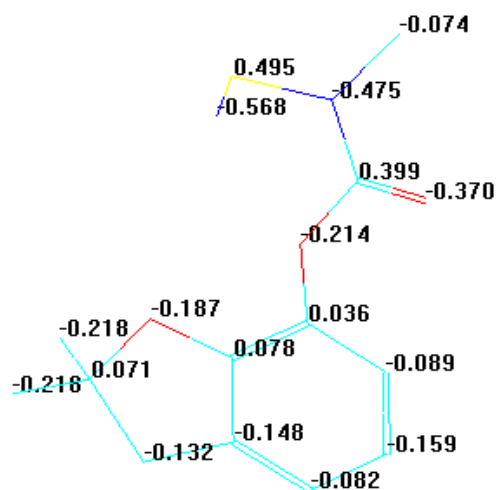
4. Pemodelan struktur senyawa baru

Pemodelan dilakukan dengan memodifikasi jenis dan posisi substituen yang difokuskan pada atom-atom yang bertanggung jawab secara dominan terhadap aktivitas inhibitor asetilkolinesterase, struktur senyawa baru kemudian dihitung untuk mendapatkan harga deskriptor sebagaimana pada senyawa *fitting* dan uji. Dengan menggunakan persamaan QSAR yang telah diperoleh sebelumnya, dihitung aktivitas relatif turunan aminosulfenil metilkarbamat teoritik ($\log LD_{50}$) dari senyawa hasil desain.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Optimasi geometri struktur aminosulfenil metilkarbamat

Senyawa aminosulfenil metilkarbamat dioptimasi menggunakan metode semiempirik AM1, metode ini merupakan metode perbaikan serta pengembangan dari metode CNDO dan MNDO⁽⁴⁾, keunggulan AM1 adalah dapat melakukan koreksi terhadap adanya tolakan antar inti dan pengaruh ikatan hidrogen. Metode semiempirik sendiri akan menghitung sistem senyawa pada tingkatan elektron valensi dengan menggunakan data percobaan sebagai parameter dalam proses perhitungannya⁽⁵⁾.



Gambar 2. Struktur hasil optimasi senyawa menggunakan metode semiempirik AM1

2. Analisis QSAR dengan Statistik Regresi Multilinier

Sebelum dilakukan analisis QSAR, dilakukan pemisahan data menjadi data *fitting* dan data uji dari senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat menggunakan metode *leave one out*.

3. Analisis QSAR dengan Statistik Regresi Multilinier

Sebelum dilakukan analisis QSAR, dilakukan pemisahan data menjadi data *fitting* dan data uji dari senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat menggunakan metode *leave one out*.

Deskriptor-deskriptor berupa momen dipol, $\log P$, polarisabilitas dan muatan bersih atom digunakan sebagai variabel bebas, sedangkan data aktivitas insektisida dari senyawa aminosulfenil metilkarbamat yang didapat dari eksperimen laboratorium dijadikan sebagai variabel tak bebas.

Analisis statistik regresi multilinier metode *backward* menghasilkan 5 model persamaan QSAR untuk insektisida dan 4 model persamaan QSAR untuk mamalia, semua model persamaan dikaji lebih lanjut menggunakan kriteria statistik untuk mendapatkan satu model yang akan digunakan dalam memperoleh persamaan QSAR terbaik. Menurut Kubinyi⁽⁶⁾, parameter-parameter R atau R^2 , SD dan F

digunakan sebagai parameter penentu dalam pengambilan keputusan pada analisis regresi multilinier. R adalah ukuran relatif terhadap kualitas model, harganya harus mendekati satu. SD adalah ukuran absolut dari kualitas model, harganya harus mendekati nol dan tidak lebih dari 1,5. F adalah perbedaan tingkat signifikan dari model regresi, harga rasio antara F_{hitung} dengan F_{tabel} harus lebih dari satu untuk tingkat signifikansi 95%. Parameter statistik terakhir adalah PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*), harganya harus mendekati nol.

Tabel 2. Pemisahan data senyawa *fitting* dan senyawa uji untuk aktivitas insektisida

	Nomor senyawa
Senyawa <i>fitting</i>	2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43.
Senyawa uji	1, 3, 6, 14, 31, 41

Tabel 3. Pemisahan data senyawa *fitting* dan senyawa uji untuk aktivitas mamalia

Kelompok data	Nomor senyawa
Senyawa <i>fitting</i>	1, 11, 12, 17, 18, 24, 27, 32
Senyawa Uji	2, 10, 19, 20, 23

Data diatas digunakan untuk memilih satu model persamaan yang akan digunakan, setelah dilakukan analisis QSAR berdasarkan parameter statistik R, SD, F_{hit}/F_{tab} dan PRESS, maka uji validitas dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara aktivitas inhibitor asetilkolinesterase hasil eksperimen dengan hasil prediksi, penentuan model terpilih dilihat dari harga slope yang mendekati satu, dari data yang ada maka dapat diambil keputusan bahwa model persamaan 2 merupakan model QSAR

terpilih untuk insektisida dan model QSAR terpilih untuk mamalia.

Persamaan QSAR terbaik didapatkan dengan menguji model persamaan terpilih melalui analisis regresi multilinier terhadap seluruh senyawa menggunakan metode *enter* dengan deskriptor yang diambil dari model persamaan terpilih. Dari regresi multilinier metode *enter* didapatkan model persamaan sebagai berikut:

Serangga

$$\begin{aligned} \text{Log LD}_{50} = & 28,655 + 409,682 \text{ qC2} + \\ & 111,990 \text{ qO4} - 68,932 \text{ qC5} + \\ & 79,603 \text{ qC9} + 36,628 \text{ qO12} + \\ & 14,228 \text{ qO15} + 18,116 \text{ qC16} - \\ & 15,488 \text{ qS17} + 5,022 \text{ qN18} - \\ & 0,105 \text{ dipole} - 0,044 \text{ Log P} + \\ & 0,054 \text{ Polarisabilitas} \\ n = & 43, r = 0,928, r^2 = 0,862 \text{ SD} = 0,176, \\ & F_{hitung}/F_{tabel} = 6,865, \text{ PRESS} = \\ & 0,242 \end{aligned}$$

Mamalia

$$\begin{aligned} \text{Log LD}_{50} = & 6,984 + 28,671 \text{ qO15} - 6,986 \\ & \text{qN18} - 0,091 \text{ dipol} - 0,180 \\ & \text{Log P} + 0,053 \text{ Polarisabilitas} \\ n = & 13, R = 0,977, \text{ SD} = 0,042, F_{hitung}/F_{tabel} \\ = & 7,326, \text{ PRESS} = 0,006 \end{aligned}$$

3. Pemodelan Struktur Senyawa Baru

Senyawa-senyawa baru dengan berbagai variasi gugus pada substituen R dan R' telah dioptimasi menggunakan metode semiempirik AM1, aktivitas biologisnya didapatkan dengan memasukkan deskriptor-deskriptor terpilih pada persamaan QSAR terbaik. Variasi gugus pada substituen R dan R' menggunakan beberapa senyawa sintetis, senyawa bahan alam dan beberapa senyawa golongan halogen. Senyawa-senyawa bahan alam diwakili oleh asam salisilat, eugenol, isoeugenol asetat, kurkumin dan vanilin. Selain senyawa-senyawa diatas, digunakan juga gugus $-(\text{CH}_2)_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ sebagai substituen karena gugus ini merupakan substituen terbaik yang dihasilkan dalam penelitian

Goto dkk. dengan aktivitas insektisida tertinggi.

Dari lima senyawa usulan terbaik yang memiliki aktivitas serangga lebih besar dari induk karbofuran serta memiliki aktivitas biologis terhadap mamalia lebih rendah dari induk karbofuran, maka dipilih senyawa nomor 83 sebagai senyawa yang diusulkan untuk disintesis, sedangkan senyawa nomor 41, 42 dan 43 tidak direkomendasikan untuk disintesis karena dalam kenyataannya unsur halogen sangat sulit untuk berikatan dengan unsur nitrogen yang memiliki elektronegativitas tinggi.

KESIMPULAN

1. *Fitting* regresi multilinier terhadap harga aktivitas dan sifat-sifat senyawa serta struktur elektronik menghasilkan dua persamaan QSAR terbaik untuk aktivitas serangga dan mamalia, persamaan tersebut adalah sebagai berikut:

Serangga

$$\begin{aligned} \text{Log LD}_{50} = & 28,655 + 409,682 \text{ qC2} + \\ & 111,990 \text{ qO4} - 68,932 \\ & \text{qC5} + 79,603 \text{ qC9} + 6,628 \\ & \text{qO12} + 14,228 \text{ qO15} + \\ & 18,116 \text{ qC16} - 15,488 \\ & \text{qS17} + 5,022 \text{ qN18} - \\ & 0,105 \text{ dipole} - 0,044 \text{ Log} \\ & \text{P} + 0,054 \text{ Polarisabilitas} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n = 43, r = 0,928, r^2 = 0,862 \text{ SD} = 0,176, \\ F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 6,865, \text{ PRESS} = 0,242 \end{aligned}$$

Mamalia

$$\begin{aligned} \text{Log LD}_{50} = & 9,881 + 34,313 \text{ qO15} - \\ & 5,123 \text{ qS17} - 10,76 \text{ qN18} \\ & - 0,108 \text{ dipol} - 0,253 \text{ Log} \\ & \text{P} + 0,057 \text{ Polarisabilitas} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n = 13, r = 0,989, r^2 = 0,979 \text{ SD} = 0,031, \\ F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 10,789, \text{ PRESS} = 0,742 \end{aligned}$$

2. Persamaan QSAR terbaik yang digunakan dalam pemodelan senyawa baru menghasilkan senyawa turunan aminosulfenil metilkarbamat yang tersubstitusi ganda dengan kurkumin

dan $-(\text{CH}_2)_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ memiliki aktivitas yang bagus terhadap serangga dengan nilai LD_{50} sebesar 0,71 ($\mu\text{g/g}$) dan sangat aman terhadap aktivitas mamalia dengan nilainya yang sangat tinggi yaitu sebesar 60.316,23 (g/kg) sehingga senyawa ini sangat direkomendasikan untuk disintesis di laboratorium sebagai senyawa insektisida baru.

DAFTAR PUSTAKA

- Fukuto, R., 1983, Synthesis and Structure-Activity Relationship, *J. Pes. Sci.*, 01, 203.
- Umetsu, N., 1986, Studies on Synthesis and Metabolism of Selective Toxic Derivatives of Methylcarbamates Insecticides, *J. Pest. Sci.*, 11, 493-503.
- Goto, T., Norio Y., Akira K.T., Norio O., Hisasi T., Mitsuyasu K., Junji I., Yoshinori E., and Noriharo U., 1988, Synthesis and Biological Activity of New Aminosulfenyl Derivatives of Methylcarbamate Insecticide, Carbofuran, *J. Pes. Sci.*, 13, 39- 47.
- Leach, A.R., 2001, *Molecular Modelling, Principles and Applicationm 2nd Edition*, Longman, Singapore.
- Jensen, F., 2007, *Introduction to Computational Chemsitry*, John Wiley & Sons, Canada.
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinhem..